

# Polskie zalecenia postępowania w rzadkich niedoborach osoczowych czynników krzepnięcia

## Polish guidelines for the management of rare clotting factor deficiencies

Krystyna Zawilska<sup>1</sup>, Krzysztof Chojnowski<sup>2</sup>, Anna Klukowska<sup>3</sup>, Magdalena Łętowska<sup>4</sup>,  
Andrzej Mital<sup>5</sup>, Jacek Musiał<sup>6</sup>, Maria Podolak-Dawidziak<sup>7</sup>, Anetta Undas<sup>8</sup>,  
Jerzy Windyga<sup>9</sup>, Joanna Zdziarska<sup>10</sup> w imieniu Grupy ds. Hemostazy  
Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów

<sup>1</sup>Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Strusia, Poznań

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

<sup>4</sup>Zakład Diagnostyki Hematologicznej i Transfuzjologicznej, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>6</sup>II Katedra Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>7</sup>Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Akademia Medyczna, Wrocław

<sup>8</sup>Instytut Kardiologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

<sup>9</sup>Klinika Zaburzeń Hemostazy i Chorób Wewnętrznych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

<sup>10</sup>Klinika Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

### Streszczenie

*Grupa ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów przedstawia zasady rozpoznawania i leczenia rzadko występujących wrodzonych niedoborów osoczowych czynników krzepnięcia. Zalecenia te opierają się na wytycznych opublikowanych przez Światową Organizację Hemofilii, na wynikach badań opublikowanych w międzynarodowym piśmiennictwie i na własnym doświadczeniu autorów.*

**Słowa kluczowe:** osoczowe czynniki krzepnięcia, skazy krwotoczne, koncentraty czynników krzepnięcia

*Hematologia 2011; 2, 4: 303–310*

### Abstract

*The Working Group for Haemostasis of the Polish Society of Haematology and Transfusion Medicine presents the principles of diagnosis and treatment of rare hereditary clotting factor deficiencies. They are based on the World Federation of Haemophilia guidelines as well as on the results of studies published in the international journals, and authors' personal experience.*

**Key words:** clotting factors, bleeding disorders, clotting factor concentrates

*Hematologia 2011; 2, 4: 303–310*

## Wprowadzenie

Większość osoczowych skaz krwotocznych, poza hemofilią i chorobą von Willebranda (skaza płytkowo-osoczowa), można zaliczyć do chorób sierocych, czyli występujących z częstością mniejszą niż 5/10 000 osób w ogólnej populacji. Rejestry rzadkich wrodzonych skaz krwotocznych są dostępne na stronach internetowych [www.hgmd.org](http://www.hgmd.org) i [www.rbdd.org](http://www.rbdd.org). W Polsce rejestr wrodzonych skaz krwotocznych jest prowadzony w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. Występowanie rzadkich niedoborów osoczowych czynników krzepnięcia wykazuje duże różnice geograficzne i rasowe. W Polsce niedobór czynnika XI (hemofilia C) występuje rzadko, natomiast w populacji Żydów aszkenazyjskich jest zaburzeniem częstym (8,1% heterozygot w całkowitej populacji) [1]. Wrodzony niedobór czynnika VII jest natomiast skazą krwotoczną występującą w Polsce częściej niż w innych krajach Europy. Rzadkie skazy krwotoczne są dziedziczone w sposób autosomalny i, z wyjątkiem niedoboru czynnika XI, nie powodują znaczących klinicznie objawów krwotocznych u heterozygot. Ciężkie niedobory notuje się częściej w populacjach, w których dochodzi do małżeństw między osobami spokrewnionymi. Niedobory czynników kontaktu (czynnika XII, prekalkreiny i wielkocząsteczkowego kininogenu) są wykrywane przypadkowo, po stwierdzeniu odchyień w podstawowych badaniach układu hemostazy. Nie powodują one skazy krwotocznej. Niezwykle rzadko występują wrodzone złożone niedobory więcej niż jednego czynnika krzepnięcia [2].

## Wrodzone defekty fibrynogenu

Wśród wrodzonych defektów fibrynogenu wyróżnia się niedobory ilościowe (afibrynogenezę i hipofibrynogenezę) oraz jakościowe (dysfibrynogenezę). Bardzo rzadko występuje hipodysfibrynogenezę. Afibrynogenezę rozpoznaje się z częstością 1–2/1 000 000 osób, niezależnie od płci i rasy. Najczęściej wywołuje ją homozygotyczna mutacja genu kodującego łańcuch  $\alpha$  fibrynogenu. W obrazie klinicznym dominują skaza krwotoczna, głównie w postaci skórno-śluzówkowej, krwawienia z przewodu pokarmowego, z dróg rodnych lub moczowych. W okresie noworodkowym występują krwawienia z kikuta pępowiny albo po obrzezaniu. Mogą występować krwotoki wewnątrzczaszkowe. Wylewy dostawowe pojawiają się u około 20% chorych, ale rzadko prowadzą do artropatii. U kobiet z afibrynogenezą obserwuje się samoistne wczesne poronienia oraz krwotoki poporodowe. Wszystkie

przesiewowe testy krzepnięcia (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji [APTT, *activated partial thromboplastin time*], czas protrombinowy, czas trombinowy) są znacznie przedłużone, a ulegają skróceniu po zmieszaniu z osoczem prawidłowym w stosunku 1:1. Czas krwawienia jest przedłużony z powodu braku wewnątrzpłytkowego fibrynogenu, jednak wyniki testów agregacji płytek krwi mieszczą się w granicach normy. U około 25% pacjentów może współistnieć łagodna małopłytkowość. W celu potwierdzenia rozpoznania należy wykazać brak fibrynogenu w oznaczeniu metodą funkcjonalną i jako białka (antygeny). W hipofibrynogenezie objawy skazy krwotocznej są mniej nasilone niż w afibrynogenezie i występują najczęściej po urazach lub operacjach. Krwawienia pojawiają się zwykle przy stężeniu fibrynogenu poniżej 50 mg/dl. U kobiet istnieje zagrożenie poronieniami i krwotokami poporodowymi [3].

Dysfibrynogenezę są najczęściej wykrywane przypadkowo i charakteryzują się zmniejszonym stężeniem fibrynogenu funkcjonalnego (zwykle  $< 1,5$  g/l) oraz prawidłowym stężeniem antygeny fibrynogenu. We wrodzonych postaciach wykrywa się mutacje w obrębie genów kodujących poszczególne łańcuchy fibrynogenu (najczęściej  $\alpha$  lub  $\gamma$ ), powodujące nieprawidłowości w procesie syntezy cząsteczki tego białka. U 50–60% chorych nie występują objawy kliniczne, u pozostałych zaś obserwuje się zakrzepicę, a zaledwie u 25% pacjentów obecne są objawy krwotoczne. Pierwszy w Polsce przypadek hipofibrynogenezę ( $\gamma$ Ala82Gly) opisano u pacjentki w podeszłym wieku z silnie wyrażoną skazą krwotoczną, upośledzeniem gojenia ran i poronieniami. „Polskie” fibrynogeny, odkryte w latach 2008–2010, to fibrynogen Kraków ( $\gamma$ Asn325Ile) — dysfibrynogenezę objawiająca się zakrzepicą żylną w młodym wieku, fibrynogen Poznań ( $\gamma$ LysIIIIX) — mutacja typu *nonsens*, związana z hipofibrynogenezą objawiająca się łagodną skazą krwotoczną, oraz fibrynogen Zabrze ( $\gamma$ Arg275His) — bezobjawowa dysfibrynogenezę cechująca się upośledzoną przepuszczalnością skrzepu fibrynowego i podatnością na lizę [4].

## Leczenie

Leczeniem z wyboru hipo- i dysfibrynogenezę jest stosowanie koncentratu fibrynogenu, którego okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosi 3–5 dni, w ilości utrzymującej stężenie fibrynogenu powyżej 50 mg/dl. Przed zabiegiem operacyjnym docelowe stężenie fibrynogenu to około 100 mg/dl, a w przypadku kobiety w ciąży — powyżej 150 mg/dl (jest to niezbędne do jej utrzymania) [5]. Podczas terapii substytu-

cyjnej należy monitorować stężenie fibrynogenu w osoczu. Podanie krioprecypitatu o zawartości 250–300 mg fibrynogenu powoduje u pacjenta o masie ciała około 70 kg wzrost stężenia fibrynogenu w osoczu o około 10 mg/dl, z  $t_{1/2}$  *in vivo* 2–4 dni. Należy jednak pamiętać, że produkt ten nie jest poddawany procedurom inaktywacji wirusów. Jednocześnie zastosowanie desmopresyny (DDAVP, *1-deamino-8-D-arginine vasopressin, desmopressin*) może zmniejszyć nasilenie skazy krwotocznej.

### Niedobór protrombiny i dysprotrombinemia

Całkowity niedobór protrombiny u ludzi jest prawdopodobnie letalny. Częstość zaburzeń protrombiny (hipoprotrombinemii i dysprotrombinemii) wynosi 1–2/1 000 000 ogólnej populacji. Skutkiem mutacji, najczęściej punktowych, w obrębie genu protrombiny może być opóźniona generacja albo powstawanie nieprawidłowej trombiny. Objawy kliniczne (krwawienia podskórne, do stawów, po operacjach, śródczaszkowe, z dróg rodnych, po porodach, jak również poronienia) ujawniają się najczęściej, jeśli zawartość protrombiny wynosi 4–10%, czyli w postaciach homozygotycznych. Zawartość protrombiny u heterozygot defektu przekracza zwykle 50%, przebieg kliniczny może być bezobjawowy, a skaza ujawnia się dopiero podczas zabiegu operacyjnego lub w związku z urazem.

#### Rozpoznanie

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji i czas protrombinowy są przedłużone, a ulegają skróceniu po zmieszaniu z osoczem prawidłowym w stosunku 1:1. Czas krwawienia i czas trombinowy są prawidłowe. Rozpoznanie ustala się na podstawie nieprawidłowego wyniku testu funkcjonalnego i oznaczenia antygenu protrombiny [6].

#### Leczenie

Zapewnienie zawartości protrombiny w zakresie 20–40% zwykle wystarcza do uzyskania sprawnej hemostazy, a  $t_{1/2}$  protrombiny wynosi około 3 dni. W leczeniu stosuje się świeżo mrożone osocze (FFP, *fresh frozen plasma*) w dawce 15–20 ml/kg mc., a następnie 3 ml/kg mc. co 12–24 godziny. W przypadku nawracających incydentów krwotocznych można zastosować profilaktyczne przetoczenie FFP co 3–5 tygodni. Alternatywnym postępowaniem jest stosowanie koncentratu czynników zespołu protrombiny (PCC, *prothrombin complex concentrate*), zawierającego oprócz różnych ilości protrombiny również czynniki VII, IX i X. Dawka

wstępna to 20 j. protrombiny/kg mc., następnie 5 j. protrombiny/kg mc. co 24 godziny. Stosowanie PCC może się wiązać z ryzykiem powikłań zakrzepowych ze względu na obecność śladowych ilości aktywnych czynników krzepnięcia w preparacie i możliwość kumulacji czynników, których nie brakuje w osoczu pacjenta. Dlatego nie należy przekraczać dawki 20 j. protrombiny/kg mc., a ponadto wskazane jest laboratoryjne monitorowanie w kierunku zespołu rozsianego krzepnięcia wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*).

### Niedobór czynnika V

Wrodzony niedobór czynnika V występuje z częstością 1/1 000 000 ogólnej populacji i jest dziedziczony jako cecha autosomalna recesywna. Cechuje się obniżeniem zawartości czynnika V w osoczu i w ziarnistościach  $\alpha$  płytek. Fenotypowa manifestacja skazy może bardziej zależeć od zawartości czynnika V w płytkach niż w osoczu. U pacjentów z ciężkim niedoborem (< 1%) czynnika V w osoczu skaza krwotoczna ujawnia się zwykle w pierwszych latach życia jako krwawienie śródczaszkowe, z kikuta pępowiny, krwawienia z nosa lub pourazowe krwawienia dostawowe. Opisano występowanie nadmiernych krwawień miesięczkowych, krwawień poporodowych, po zabiegach operacyjnych i po urazach w wieku późniejszym. U pacjentów z niedoborem czynnika V małego lub umiarkowanego stopnia przebieg kliniczny może być skąpo- albo bezobjawowy.

#### Rozpoznanie

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji i czas protrombinowy są przedłużone, a czas trombinowy jest prawidłowy. U pacjentów z ciężką postacią choroby czas krwawienia może być przedłużony ze względu na niedobór czynnika V w płytkach. O rozpoznaniu decyduje wykazanie obniżonej aktywności czynnika V w teście specjalistycznym.

#### Leczenie

W niewielkich krwawieniach zwykle wystarcza leczenie miejscowe i stosowanie antyfibrynolityków. W pozostałych przypadkach stosuje się FFP w dawce 15–20 ml/kg mc., a następnie 3–6 ml/kg mc. co 24 godziny ( $t_{1/2}$  czynnika V wynosi ok. 36 h). Wskazane jest uzyskanie wzrostu aktywności czynnika V w osoczu do około 25%. W celu uzyskania większej aktywności czynnika V niezbędna jest transfuzja wymienna osocza. Opisano skuteczność przetoczenia koncentratu płytek u niektórych pacjentów z niedoborem tego czynnika, ale nieko-

rzystnym działaniem niepożądanym jest tworzenie się alloprzeciwciał przeciw płytkowych. W zagrażających życiu powikłaniach krwotocznych u nielicznych pacjentów z niedoborem czynnika V stosowano rekombinowany czynnik VIIa.

### Niedobór czynnika VII

Niedobór czynnika VII występuje z częstością 1/500 000 ogólnej populacji. Dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna, a objawy skazy krwotocznej pojawiają się zwykle u homozygot i podwójnych heterozygot tej cechy. Opisano około 250 różnorodnych mutacji genu czynnika VII, zaś obraz fenotypowy tej choroby jest zmienny i nieprzewidywalny. U niektórych pacjentów z bardzo małą aktywnością czynnika VII może nie dochodzić do krwawień. Jednak chorzy z aktywnością tego czynnika poniżej 1% są zwykle narażeni na ciężkie krwawienia dostawowe, które mogą prowadzić do artropatii, na wylewy domięśniowe, a także na tworzenie się krwiaków pozaotrzewnowych i śródczaszkowych. U większości pacjentów z aktywnością czynnika VII poniżej 8% występują krwawienia pooperacyjne, krwawienia skórne, krwotoki z nosa, a u kobiet — krwawienia z dróg rodnych i poporodowe.

### Rozpoznanie

Stwierdza się izolowane przedłużenie czasu protrombinowego. Wskazane jest użycie tromboplastyny ludzkiej do oznaczania tego czasu, gdyż wyniki uzyskane z zastosowaniem tromboplastyn zwierzęcych są mniej zgodne z obrazem klinicznym. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie obniżonej aktywności czynnika VII w teście specjalistycznym. Nie należy przechowywać próbek krwi w lodzie, ponieważ może dojść do aktywacji czynnika pod wpływem zimna (*cold activation*), sztucznie zawyżającą wynik oznaczenia.

### Leczenie

W łagodnych krwawieniach wystarcza uzyskanie aktywności czynnika VII w zakresie 5–10%, natomiast przy przygotowaniu do zabiegów operacyjnych niezbędne jest uzyskanie wzrostu aktywności do 15–25% normy. Leczeniem z wyboru jest stosowanie rekombinowanego czynnika VIIa w dawce 15–30  $\mu\text{g/kg}$  mc., w łagodnych i umiarkowanych krwawieniach — jednorazowo, a w ciężkich krwotokach — co 4–6 godzin do czasu opanowania krwawienia [7]. Stosuje się także osoczopochodny koncentrat czynnika VII w dawce 10  $\text{jm./kg}$  mc. w łagodnych incydentach krwotocznych. Zalecana dawka w związku z zabiegiem operacyjnym to 8–40  $\text{jm./}$

$\text{kg}$  mc. co 4–6 godzin ( $t_{1/2}$  czynnika VII wynosi 3–4 h) albo 30–40  $\text{jm./kg}$  mc. co 12 godzin do czasu zagojenia rany.

### Niedobór czynnika X

Niedobór czynnika X występuje z częstością 1/500 000 ogólnej populacji. Wiąże się z obecnością różnorodnych mutacji genu kodującego ten czynnik, których skutkiem jest synteza nieprawidłowej cząsteczki w prawidłowej lub zmniejszonej ilości. Dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna. U człowieka nie opisano dotąd całkowitego niedoboru czynnika X; u myszy jest on cechą letalną. Istnieje korelacja między aktywnością deficytowego czynnika a nasileniem skazy krwotocznej. Przebieg kliniczny skazy w przypadku znacznego niedoboru czynnika X przypomina ciężką postać hemofilii. Wylewy dostawowe występują u około 70% chorych i u około 15% mogą doprowadzać do ciężkiej artropatii. Poza tym może dochodzić do krwotoków z nosa, tworzenia się krwiaków pozaotrzewnowych, krwotoków wewnątrzczaszkowych, krwiomoczu, krwotoków z dróg rodnych (u ok. 50% kobiet) i do tworzenia pseudoguzów. U pacjentów z aktywnością czynnika X powyżej 10% rzadko dochodzi do samoistnych krwawień, zagrażają im natomiast powikłania krwotoczne po zabiegach operacyjnych i urazach.

### Rozpoznanie

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji i czas protrombinowy są przedłużone. Wyniki zależą od rodzaju użytej tromboplastyny. Czas trombinowy i czas krwawienia są prawidłowe. Czas krzepnięcia osocza po dodaniu jadu żmii Russella (*dRWT*, *dilute Russell's viper venom time*) jest przedłużony, gdyż jad bezpośrednio aktywuje czynnik X. Rozpoznanie potwierdza obniżona aktywność czynnika X oznaczona w teście specjalistycznym. W niektórych zaburzeniach jakościowych wynik zastosowania testu z substratem chromogennym może być fałszywie prawidłowy.

### Leczenie

W leczeniu łagodnych i umiarkowanych krwawień stosuje się FFP w dawce 15–20  $\text{ml/kg}$  mc., a następnie 3–6  $\text{ml/kg}$  mc. co 24 godziny ( $t_{1/2}$  czynnika X wynosi ok. 40 h). Wskazane jest uzyskanie wzrostu aktywności czynnika X w osoczu do 10–15%. W przypadku ciężkich krwawień, urazów lub leczenia operacyjnego docelową aktywność czynnika X, wynoszącą około 50%, można uzyskać po przetoczeniu zawierającego ten czynnik PCC w dawce 20–30  $\text{j./kg}$  mc. co 24 godziny. Ze względu na obec-



ność śladowych ilości aktywnych czynników krzepnięcia w preparacie i możliwość kumulacji czynników, których nie brakuje w osoczu pacjenta, stosowanie PCC może się wiązać z ryzykiem powikłań zakrzepowych, dlatego aktywność czynnika X w osoczu nie powinna przekraczać 50%. Wysoko oczyszczony koncentrat czynnika X wchodzi do praktyki klinicznej.

### Niedobór czynnika XI

U Żydów aszkenazyjskich występują dwa charakterystyczne genotypy, których skutkiem jest niedobór czynnika XI: typ II (E117X) i typ III (F283L). Aktywność czynnika XI u homozygot mutacji typu II jest bardzo mała (< 1%), a w obrazie klinicznym dominują ciężkie krwawienia po urazach i zabiegach operacyjnych. Skutkami mutacji typu III są obniżona aktywność czynnika XI (ok. 10%) i skaza krwotoczna o mniejszym nasileniu. Różnorodne mutacje typu I i miejsca splicingowego (*splice junction mutations*) opisano w rodzinach pochodzenia nieżydowskiego [8]. Nasilenie skazy krwotocznej nie wykazuje ścisłej zależności od aktywności czynnika XI u danego pacjenta. Najcięższe krwawienia opisano po operacjach dotyczących tkanek bogatych w enzymy fibrynolityczne — po prostatektomii oraz zabiegach w obrębie jamy ustnej, nosa i narządów rodnych u kobiet. Rzadko dochodzi do samoistnych krwawień i wylewów dostawowych. U kobiet mogą wystąpić krwawienia z dróg rodnych i po porodzie.

### Rozpoznanie

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji jest przedłużony, a czasy protrombinowy i trombinowy są prawidłowe. Rozpoznanie potwierdza obniżona aktywność czynnika XI oznaczona w teście specjalistycznym.

### Leczenie

Leczenie pacjentów z niedoborem czynnika XI wymaga uwzględnienia ich indywidualnej skłonności do krwawień; u niektórych leczenie nie jest konieczne. Przyjmuje się, że u chorych poddawanych mniejszym zabiegom chirurgicznym aktywność czynnika XI powinna wynosić powyżej 30%, a w przypadku większych operacji — powyżej 45%. W leczeniu substytucyjnym stosuje się FFP w dawce 15–20 ml/kg mc., a następnie 3–6 ml/kg mc. co 12 godzin ( $t_{1/2}$  czynnika XI wynosi ok.  $50 \pm 22$  h).

U niektórych pacjentów z niedoborem czynnika XI ekstrakcje zębów udaje się przeprowadzić wyłącznie pod osłoną leków antyfibrynolitycznych i z zastoso-

waniem klejów tkankowych. Nieliczne doniesienia dotyczą skuteczności DDAVP w leczeniu krwawień i w przygotowaniu pacjentów z niedoborem czynnika XI do niewielkich zabiegów operacyjnych.

W niektórych krajach dostępny jest koncentrat czynnika XI, jednak opisywano powikłania zakrzepowe po jego stosowaniu. Aktywność czynnika XI po podaniu koncentratu nie powinna więc przekraczać 100%.

### Niedobór czynników kontaktu

Niedobór czynników kontaktu (czynnika XII, prekalikreiny lub wielkocząsteczkowego kininogenu) nie powoduje skazy krwotocznej, nawet w czasie rozległych zabiegów operacyjnych, i nie wymaga leczenia. Niedobory te są dziedziczne jako cecha autosomalna recesywna.

W postaciach homozygotycznych niedoboru czynnika XII (czynnika Hagemana) aktywność deficytowego czynnika jest niewykrywalna, u heterozygot waha się w granicach 20–60%. Opisano występowanie postaci heterozygotycznej tego niedoboru u 2% krwiodawców. Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji jest znacznie przedłużony (> 100 s), zaś czasy protrombinowy i trombinowy są prawidłowe. Rozpoznanie potwierdza obniżona aktywność czynnika XII oznaczona w teście specjalistycznym.

W homozygotycznym niedoborze prekalikreiny (czynnika Fletchera) aktywność deficytowego czynnika wynosi poniżej 1%, a w niedoborach heterozygotycznych osiąga 20–60%. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się izolowane przedłużenie APTT, podobnie jak w niedoborze wielkocząsteczkowego kininogenu (czynnik Fitzgeralda, Williamsa i Flaueaca). Ustalenie ostatecznego rozpoznania wymaga wykonania testów specjalistycznych różnicujących te niedobory.

### Niedobór czynnika XIII

Czynnik XIII w osoczu występuje w formie tetrameru złożonego z dwóch łańcuchów A i dwóch łańcuchów B ( $A_2B_2$ ). Płytki krwi zawierają około 50% całkowitej ustrojowej aktywności czynnika XIII w postaci dimeru złożonego z dwóch łańcuchów A ( $A_2$ ). Istnieją trzy typy niedoboru czynnika XIII: typ I — niedobór obu łańcuchów, typ II — niedobór łańcucha A, typ III — niedobór łańcucha B. Większość opisanych przypadków dotyczy niedoboru łańcucha A [9]. Niedobór czynnika XIII dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna. Występuje z częstością jednego na kilka milionów populacji

ogólnej, częściej w populacjach, w których są zawierane małżeństwa między spokrewnionymi osobami. W przypadkach ciężkiego niedoboru (< 1%) dochodzi do krwawień z kikuta pępowiny, krwawień po obrzezaniu, krwawień z dziąseł, tworzenia się krwiaków w tkankach miękkich, powstawania pseudoguzów, a także zaburzeń procesu gojenia się ran. Groźnym powikłaniem, występującym u około 30% pacjentów z ciężkim niedoborem czynnika XIII, są krwotoki mózgowo, które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu tych chorych. Do objawów obserwowanych u kobiet należą nawracające poronienia, u mężczyzn — oligospermia i bezpłodność.

### Rozpoznanie

Wyniki wszystkich przesiewowych testów krzepnięcia są prawidłowe. Rozpoznanie ustala się na podstawie testu zwiększonej rozpuszczalności skrzepu w 5-molowym roztworze mocznika albo w 2-procentowym kwasie chlorooctowym. W niedoborze czynnika XIII skrzep rozpuszcza się w ciągu kilku minut, natomiast skrzep prawidłowego osocza pozostaje nierozpuszczony przez ponad 24 godziny. W celu potwierdzenia rozpoznania wykonuje się test ilościowy, w którym ocenia się aktywność czynnika XIII jako transamidazy. W badaniu tromboelastometrycznym niedobór czynnika XIII cechuje się znacznym zmniejszeniem maksymalnej amplitudy skrzepu.

### Leczenie

Aktywność czynnika XIII powyżej 5% zapewnia sprawność hemostazę. W zapobieganiu krwotokom mózgowym stosuje się koncentrat czynnika XIII co 4–6 tygodni ( $t_{1/2}$  wynosi 9–10 dni). W zapobieganiu samoistnym poronieniom zaleca się podawanie koncentratu czynnika XIII co 21 dni, przetaczanie krioprecypitatu co 3–4 tygodnie lub przetaczanie FFP w ilości 20–30 ml/kg mc. co 14 dni. Ostatnio zakończono badanie kliniczne dotyczące rekombinowanego preparatu czynnika XIII zawierającego dwa łańcuchy A. Stosowano go w dawce 35 j.m./kg mc. co 4 tygodnie z bardzo dobrymi wynikami. W czasie 434 pacjentomiesięcy leczenia wystąpiło tylko 5 incydentów krwotocznych, wszystkie pourazowe [10].

### Złożone niedobory czynników krzepnięcia

Bardzo rzadko występujące niedobory dwóch lub kilku czynników krzepnięcia mogą być związane z defektem jednego genu albo z defektem poszczególnych genów kodujących deficytowe czynniki krzepnięcia. Defekty wielogenowe obserwuje się najczęściej u dzieci spokrewnionych rodziców.

Złożony niedobór czynnika V i VIII opisano w ponad 30 rodzinach [11]. Defekt dotyczy genów kodujących kompleks białkowy, niezbędny do transportu czynników V i VIII z endoplazmatycznego retikulum do aparatu Golgiego. Aktywność niedoborowych czynników wynosi 5–15%. Objawy skazy krwotocznej ujawniają się zwykle w związku z urazami i zabiegami operacyjnymi. U kobiet może dochodzić do krwotoków z dróg rodnych i krwawień poporodowych.

### Rozpoznanie

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji i czas protrombinowy są umiarkowanie przedłużone, a czas trombinowy — prawidłowy. Aktywność obu deficytowych czynników w testach specjalistycznych jest obniżona.

### Leczenie

W leczeniu stosuje się koncentraty czynnika VIII wraz z FFP, które uzupełniają niedobór czynnika V. Ze względu na brak możliwości zwiększenia aktywności czynnika V do wartości powyżej 30% za pomocą przetoczenia FFP w przygotowaniu do zabiegów operacyjnych niekiedy poleca się transfuzję wymienną osocza. Dodatkowym źródłem czynnika V może być koncentrat płytek krwi.

### Złożony niedobór protrombiny, czynnika VII, IX, X, białka C i białka S

Złożony niedobór czynników, których synteza zależy od witaminy K, opisano w ponad 15 rodzinach, jako cechę autosomalną recesywną. Defekt dotyczy genu karboksylazy albo reduktazy witaminy K. Niedobór ten może powodować objawy ciężkiej skazy krwotocznej, zwłaszcza krwotoki mózgowo. U noworodków objawia się krwawieniami z kikuta pępowiny.

### Rozpoznanie

Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji i czas protrombinowy są znacznie przedłużone, a czas trombinowy — prawidłowy. Aktywność białka C i białka S jest obniżona.

### Leczenie

Poprawę uzyskuje się poprzez stosowanie dużych dawek witaminy K (50 mg/d.) doustnie. W cięższych krwawieniach wskazane jest przetoczenie PCC albo FFP.

### Niedobór $\alpha_2$ -antyplazminy

Różnorodne mutacje genu kodującego  $\alpha_2$ -antyplazminę opisano w ponad 10 rodzinach. U nosicieli

**Tabela 1.** Charakterystyka rzadkich wrodzonych niedoborów osoczowych czynników krzepnięcia (zmodyfikowano na podstawie [12])

**Table 1.** Characteristics of rare hereditary clotting factor deficiencies (modified according to [12])

Niedoborowy czynnik	Częstość występowania	Defektywny gen	Skaza krwotoczna	Nieprawidłowy wynik przesiewowego testu hemostazy
Fibrynogen	1/1 000 000	4q28	Bezobjawowa — ciężka	APTT, PT, TT, BT
Protrombina	Bardzo rzadko	11p11-q12	Łagodna — umiarkowana	APTT, PT
Czynnik V	1/1 000 000	1q21-q25	Umiarkowana	APTT, PT, BT
Czynnik VII	1/500 000	13q34	Łagodna — ciężka	PT
Czynnik X	1/500 000	13q34	Łagodna — ciężka	APTT, PT
Czynnik XI	1/1 000 000*	4q32-q35	Łagodna — umiarkowana	APTT
Czynnik XII	Nieznana	5q33	Nie ma	APTT
Czynnik XIII	1/5 000 000	A: 6p24-p25 B: 1q31-q32	Umiarkowana — ciężka	Brak
Prekalikreina	Nieznana	4q35	Nie ma	APTT
HMWK	Bardzo rzadko	3q26	Nie ma	APTT
$\alpha_2$ -antypłazmina	Nieznana	17p13	Łagodna — ciężka	Brak

\*Większa częstość w populacji Żydów (8,1% heterozygot w całkowitej populacji); HMWK (*high-molecular-weight kininogen*) — kininogen wielkocząsteczkowy; APTT (*activated partial thromboplastin time*) — czas częściowej tromboplastyny po aktywacji; PT (*prothrombin time*) — czas protrombinowy; TT (*thrombin time*) — czas trombinowy; BT (*bleeding time*) — czas krwawienia

**Tabela 2.** Leczenie rzadkich wrodzonych osoczowych skaz krwotocznych (zmodyfikowano na podstawie [13])

**Table 2.** Treatment of rare inherited bleeding disorders due to clotting factor deficiencies (modified according to [13])

Niedoborowy czynnik krzepnięcia	Poziom hemostatyczny w osoczu	t <sub>1/2</sub>	Leczenie
Fibrynogen	80–100 mg/dl	72 h	Koncentrat fibrynogenu Krioprecypitat FFP
Czynnik II	20–30%	72 h	PCC FFP
Czynnik V	15–25%	36 h	FFP
Czynnik VII	10–25%	4–6 h	rVIIa Koncentrat czynnika VII PCC FFP
Czynnik X	10–20%	40 h	PCC FFP
Czynnik XI	20–40%	48 h	Koncentrat czynnika XI FFP
Czynnik XIII	3–5%	9–14 dni	rXIII Koncentrat czynnika XIII Krioprecypitat FFP

Uwagi: 1) Lekami z wyboru są preparaty rekombinowane albo liofilizowane koncentraty osoczopochodne poddane procedurom inaktywacji wirusów. Zastępowanie ich krioprecypitatem lub FFP jest dopuszczalne wyłącznie w przypadku braku dostępu do liofilizowanych koncentratów; 2) Zabiegi chirurgiczne i leczenie krwawień zagrażających życiu powinny się odbywać wyłącznie w ośrodkach dysponujących możliwością odpowiedniego laboratoryjnego monitorowania leczenia; FFP (*fresh frozen plasma*) — świeżo mrożone osocze; PCC (*prothrombin complex concentrate*) — czynniki kompleksu protrombiny

defektu, w wyniku niedoboru enzymu hamującego plazminę, dochodzi do zwiększenia aktywności fibrynolitycznej, która u homozygot może się objawiać krwawieniami z nosa, krwimoczem, krwawieniami z dróg rodnych, wylewami dostawowymi. Ciężkie krwawienia po urazach i zabiegach operacyjnych są zwykle opóźnione. Heterozygotycznym

nosicielom zagrażają krwawienia pourazowe i pooperacyjne.

### Rozpoznanie

Wyniki przesiewowych badań krzepnięcia są prawidłowe. Uwagę zwraca skrócenie czasu lizy skrzepu krwi pełnej i skrzepu euglobulin osoczowych.

wych. Rozpoznanie ustala się na podstawie wykazania obniżonego stężenia  $\alpha_2$ -antyplazminy.

## Leczenie

W leczeniu stosuje się inhibitory fibrynolizy: kwas traneksamowy (TA, *tranexamic acid*) i kwas  $\epsilon$ -aminokapronowy (EACA,  *$\epsilon$ -aminocaproic acid*).

Kwas traneksamowy podaje się dożylnie lub doustnie w ilości 2–4 g/dobę w 2–3 dawkach podzielonych (20 mg/kg mc./dawkę). W przypadku krwawień z błon śluzowych jamy ustnej TA stosuje się miejscowo w postaci 5-procentowego roztworu wodnego. Podawanie dożylne EACA rozpoczyna się od dawki wstępnej 100 mg/kg mc. (maks. 4–5 g) w czasie 20–30 minut, następnie lek podaje się w ciągłej infuzji dożylnej z prędkością 0,5–1,0 g/h albo stosuje się krótkie wstrzyknięcia dożylne (bolusy) równoważnych dawek co 1, 2 lub 4 godziny, aż do ustania krwawienia. Doustnie EACA podaje się w dawce 5,0 g, a następnie 1,0 g co godzinę, aż do zahamowania krwawienia, ale przy zachowaniu maksymalnej dawki dobowej 500 mg/kg mc.

## Podsumowanie

Podstawową charakterystykę i zalecenia dotyczące postępowania w rzadkich wrodzonych osoczowych skazach krwotocznych przedstawiono w tabelach 1 i 2. W podsumowaniu należy stwierdzić, że:

- rzadkie niedobory osoczowych czynników krzepnięcia dotyczą fibrynogenu, protrombiny, czynników V, VII, X, XI, czynników kontaktu (czynnik XII, prekalikreina, wielkocząsteczkowy kininogen), czynnika XIII oraz inhibitora fibrynolizy —  $\alpha_2$ -antyplazminy. W Polsce najczęściej występują niedobory czynników VII, X lub XI. Istnieją także bardzo rzadko występujące wrodzone niedobory dwóch lub kilku czynników krzepnięcia;
- znaczna większość niedoborów dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna;
- niedobory czynników kontaktu (czynnika XII, prekalikreiny lub wielkocząsteczkowego kininogenu) nie powodują skazy krwotocznej. W pozostałych niedoborach skaza krwotoczna, o różnym stopniu nasilenia, występuje przede wszystkim u homozygot;
- wszystkie rzadkie niedobory osoczowych czynników krzepnięcia powodują uchwytne odchylenia w przesiewowych testach krzepnięcia, z wyjątkiem niedoboru czynnika XIII i niedoboru  $\alpha_2$ -antyplazminy. W celu ustalenia rozpoznania rzadkich niedoborów osoczowych czyn-

ników krzepnięcia niezbędne jest wykonanie testów specjalistycznych.

5. Skaza krwotoczna związana z rzadko występującymi wrodzonymi niedoborami osoczowych czynników krzepnięcia wymaga leczenia celowanego, z zastosowaniem odpowiednich dla danego niedoboru preparatów czynników krzepnięcia, a przy ich braku — FFP. W niedoborze  $\alpha_2$ -antyplazminy stosuje się leki antyfibrynolityczne.

## Piśmiennictwo

1. Bolton-Maggs P.H.B., Perry D.J., Chalmers E.A. i wsp. The rare coagulation disorders — review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia* 2004; 10: 593–628.
2. What are rare clotting factor deficiencies? World Federation of Hemophilia, Montreal 2009.
3. Bolton-Maggs P.H.B. The rare coagulation disorders. Treatment of hemophilia. World Federation of Hemophilia, Montreal 2006; 39: 1–2.
4. Undas A., Iwaniec T., Zawilska K. Problemy diagnostyki dysfibrinogenemii i hipofibrinogenemii wrodzonej — charakterystyka genetyczna pierwszych „polskich” fibrynogenów. *Acta Haemat. Pol.* 2011; 42: 31–41.
5. Peyvandi F., Garagiola I., Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited bleeding disorders in women. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9 (supl. 1): 236–245.
6. Peyvandi F., Cattaneo M., Inbal A. i wsp. Rare bleeding disorders. *Haemophilia* 2008; 14 (supl. 3): 202–210.
7. Napolitano M., Giansily-Blaizot M., Dolce A. i wsp. Prophylaxis in congenital factor VII deficiency, indication, efficacy and safety: results of the STER. *Blood* 2010; 116: abstrakt 665.
8. Bolton-Maggs P.H.B. Factor XI deficiency and its management. Treatment of hemophilia. World Federation of Hemophilia, Montreal 2008; 16: 1–14.
9. Ivaskevicius V., Windyga J., Baran B. i wsp. Phenotype-genotype correlation in eight Polish patients with inherited factor XIII deficiency: identification of three novel mutations. *Haemophilia* 2007; 13: 649–657.
10. Inball A., Oldenburg J., Carcao M. i wsp. Recombinant factor XIII, safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood* 2010; 116: abstrakt 20.
11. Ivaskevicius V., Windyga J., Baran B. i wsp. The first case of combined FV and FVIII deficiency in Poland due to a novel p.Tyr135Asn missense mutation in the MCFD2 gene. *Blood Coagul. Fibrin.* 2008; 19: 531–534.
12. Roberts H.R., Escobar M.A. Less common congenital disorders of hemostasis. W: Kitchens C.S. i wsp. (red.). *Consultative hemostasis and thrombosis*. Saunders Elsevier, Philadelphia 2007: 61–79.
13. Keeling D., Tait C., Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctor's Organisation (UKHCDO) Guidelines. *Haemophilia* 2008; 14: 671–684.